THE RECOVERY KERNEL

Seria e Referencave të Neuroshkencës.

ΔFosB

MOLEKULA E HABITIT.

Mekanizmi, Genetika, Testimi dhe Kohëzgjatja e Eliminimit — Edicioni i Dytë.

⚠ RESURSA PËR REDUKTIMIN E DËMET dhe EDUKIM – NUK ËSHTË KONSULENCË MJEKËSORE APO TESTIMI GENTIK.

Nëse jeni në një situatë emergjente, telefononi 112 ose dërgoni një mesazh në findahelpline.com.

Një shënim para se të filloni.

Kjo është edicioni i dytë i këtij udhëzuesi, i zgjeruar me një mekanizëm molekular më të saktë, gjenetikën eksperimentale reale pas stabilitetit të ΔFosB (duke u dalluar nga gjenetikës e paneleve komerciale që shumica e njerëzve mund të testojnë), një seksion mbi atë që testet e ADN-së dhe epigenetike mund dhe nuk mund të ju tregojnë aktualisht, dhe dy pyetje që shfaqen vazhdimisht në komunitetet e rikuperimit: pse përdorimi i shumë substancave duket se e vërteton kthimin në normalitet shumë më të vështirë, dhe pse rikthimi pas një pauze të qëlloshme shpesh kthehet me të gjithë fuqinë pothuajse menjëherë.

Rregullat e njëjta si në edicionin e parë ende vlejnë: ΔFosB nuk është matur kurrë drejtë tek tru i njeriut të gjallë. T gjitha informacionet rreth akumulimit dhe zvogëlimit të tij vijnë nga studime te kafshët, eksperimente me manipulim gjenetik përmes vektorëve viralë dhe nga një numër i vogël studimesh të indeve njerëzore pas vdekjes. Kohërat e shprehura tek njerëzit janë ekstrapolime, të shënuara qartë si të tilla. Kur ky edicion është më i sigurt se edicioni i mëparshëm, kjo sepse shkenca themelore është vërtet më e detajuar, dhe jo sepse pasiguria ka zhdukur.

Çelës i provave.

Niveli i provave i përdorur në të gjithë botimin "Recovery Kernel" vlen edhe këtu:

- ESTABLISHED — provuar fort, përsëritur, me konsensus (zakonisht konsensus nga modele të kafshëve për ΔFosB specifikisht; konsensus tek njerëzit kur shënohet).
- PROBABLE — të dhëna mekanistike ose të vëzhgimeve që tregojnë në të njëjtën drejtim.
- EMERGJENT – i besueshëm, në fazë të hershme, ende pa një konsensus.
- EKSPIERIMENTI I AUTORIT/SISTEMIT — një model i përdorur në sintezën e këtij kuadri; trajtoni si një hipotezë, jo si një fakt.
- CONTROVERSIALE/TË MIKSUARA — diskutime aktive në literaturë.
- NUK ËSHË E VËRTETUAR — përfshihet sepse njerëzit pyesin, por ende nuk ka një bazë provash të vërtetuar.

1. Çfarë është vërtet ΔFosB — Mekanizmi, në detaje.

[E STUDIUR] (modele të kafshëve; ky rrugë specifike është mirë e karakterizuar në literaturën shkencore të neuroshkencës së varësisë, e lidhur me grupin e Eric Nestler).

ΔFosB është një variant i shkurtuar i gjenit FOSB dhe funksionon si faktor transkriptionimi - një proteinë që aktivizon ose dezaktivizon gjenet e tjera - duke u koncentruar në nukleus accumbens, striatum dorsal dhe gyrus dentat të hipokampit. Arsyja pse ai grumbullohet në vend që të rivendoset pas çdo ekspozimi varet nga dy ngjarje kimike sekcionale:

- Splicing-u heq derën e daljes. Nën stimulim të përsëritur, një kaskadë sinjalizimi (që kalon përmes aktivizimit të receptorit të dopaminës D1, rrugës Activin/ALK4 dhe kompleksit të proteinave SMAD3–PCBP1) shkakton që pre-mRNA e FOSB të shqulet ndryshe nga zakonisht. Proteina e rezultuar ΔFosB mungon pjesën terminale C që proteina e plotë FosB përdor për të sinjalizuar shkatërrimin e saj të shpejtë nga sistemi ubiquitin-proteazom. Pa atë pjesë, ΔFosB zgjat më shumë se proteina e saj origjinale, por ende është disi e prekshme ndaj degradimit në këtë fazë.
- Fosforilimi bllokon procesin. Casein Kinase 2 (CK2), një enzimë që është gjithmonë aktive në neurone, shton një grup fosfat në një rezidue specifike — Serinë 27 — pranë pjesës së përparme të proteinës ΔFosB. Kjo ndryshon formën e proteinës aq shumë sa që e mbron nga të gjitha rrugët e tjera që do ta shkatërronin. Kjo formë e fosforiluar është izoforma stabile, me peshë 35–37 kDa, që akumulohet me përsëritjen e përdorimit të drogës dhe që qëndron edhe shumë kohë pas një përdorimi të vetëm, i cili do ta kishte hequr.

Tabela e izoformeve më poshtë shpjegon dallimin praktik që kjo sjell.

Izomorf.	Masa e rrethshme.	Çfarë e bën atë kështu?	Rruga e degradimit.	Përsëritje.
FosB i plotë.	~50 kDa	Ruajnë të dy domenat degron në pjesën C-terminale.	Shënjestrimi direkt i ubikitinës dhe proteazomës i degronëve të terminalit C.	Të përkohshëm — orë.
ΔFosB i panjohosur.	~33 kDa	Splicimi alternativ në kufirin exon-4/intron-4 heq degonët terminalë, por Ser27 mbetet i ekspozuar.	Degradimi proteozomal përmes rajonit të ekspozuar të terminalit N.	Moderate — orë deri në një ditë.
ΔFosB i fosforiluar ("i stabilizuar").	~35–37 kDa	Kinaza e Caseinit 2 (CK2) fosforilizon Ser27, duke ndryshuar formën e proteinës aq shumë sa që bllokon rrugët e tjera të degradimit.	Rezistent ndaj eliminimit nga proteazoma, ndërsa është i fosforiluar.	Persistent — akumulohet gjatë javëve të ekspozimit të përsëritur dhe mbetet i zbulueshëm për javë deri në disa muaj pas ndërprerjes së ekspozimit, sipas studimeve te kafshët e tjera.

Përfundimi: ΔFosB nuk grumbullohet sepse prodhohet më shumë prej tij — transkriptimi i mRNA në fakt zvogëlohet mjaft shpejt pasi ekspozimi ndaj drogës ndalet. Ai grumbullohet sepse, një herë që fosforilohet, ndalet nga pastrimi me një ritëm normal. Riprimi, në nivel molekular, është në thelb një proces që përfshin pritjen e një proteine që është krijuar posaçërisht për të rezistuar ndaj eliminimit të shpejtë.

2. Induksimi i FosB në të gjithë listën e substancave të pjesës "Recovery Kernel".

"Induksioni relativ" vlerëson fuqinë dopaminergjike, shpejtësinë e fillimit dhe frekuencën tipike të dozimit, tre parametrat që literatura shkencore tek kafshët lidh në mënyrë konsistente me sasinë e ΔFosB që grumbullohet.

Substance / Sjellja	Mekanizmi kryesor që shkakton ΔFosB.	Induksioni relativ.	Dëshmi.
Alkool.	Valëzim i përsëritur i neurotransmetuesve GABA/glutamat dhe dopaminë nga përdorimi me modele "binge".	Moderate–e lartë (varësisht nga doza/moti).	I THEMELUAR (animal)
Kokaina	Bllokada direkte e receptorëve të dopaminës; rritje të mëdha dhe të shpejta të niveleve të dopaminës.	Lart.	I THEMELUAR (animal)
Kokaina e kristalizuar.	I njëjtë mekanizëm si kokaina, e përdoruar në ~8 sekonda duke u thithur me cigare.	Shumë e lartë — fillimi i shpejt i procesit shkakton induksion të shpejt.	I THEMELUAR (animal)
Metamfetamina.	DAT/NET reversal — çlirimi i dopaminës, jo vetëm bllokimi i riabsorbimit.	Shumë e lartë.	I THEMELUAR (animal)
MDMA	Lirimi i një sasie të madhe serotoninë dhe i një sasie të moderuar dopaminë.	Moderate (neurotoksishtja serotoninergike kufizon frekuencën e dozave).	PROBABLE
Nikotina.	Desensibilizimi i receptorëve nikotinerik që shkakton nevojën për dozim të shpeshtë (10–20 herë në ditë).	Frekuencia e lartë kompenzon fuqinë e ulët për dozë.	I THEMELUAR (animal)
Heroina / opioide të recetuara.	Aktivimi i receptorëve të mu-opioide çliron neuronet dopaminergjike të VTA.	Moderate–High	I THEMELUAR (animal)
Fentanil.	I njëjtë si droga heroinë, por me fuqi shumë më të lartë dhe fillim më të shpejtë të veprimit.	Lart.	PROBABLE
Benzodiazepina.	Potencimi i GABA-s; inhibicion indirekte e dopaminës.	Të ulët – Të moderuar	EMERGJENT
Kanabis (THC)	Aktivimi i CB1 që çaktivizon neuronet dopaminergjike të VTA.	Të ulët – Të moderuar	EMERGJENT
Ketamina.	Antagonizmi i NMDA; efektet dopaminergjike janë më të ndërlidhura sesa stimulantët.	Të ulët – Të moderuar	EMERGJENT
GHB	Agonizmi i GABA-B; efektet e	Të ulët – Të	EMERGJENT

Substance / Sjellja	Mekanizmi kryesor që shkakton ΔFosB.	Induksioni relativ.	Dëshmi.
	dopaminës janë indirekte dhe bifazike.	moderuar	
Kratom.	Agonizëm parcial i përzier mu-opioid në dozat më të larta.	I ulët–i moderuar (i varësisht nga doza).	EMERGJENT
Mephedrone (4-MMC)	Substrat i kombinuar DAT/NET/SERT, i ngjashëm me kokainën, por me veprim më të shkurtër.	I lartë — jeta e shkurtër e gjysmë e kërkon dozimin shpesht.	EMERGJENT
Methedrone (bk-PMMA / 4-MeO-methcathinone)	I ngjan strukturës me mefedronin; liron selektivisht SERT me aktivitet më të dobët në DAT.	Nivel i moderuar–i lartë — ka një efekt dopaminergjik më të ulët sesa mefedrona, por frekuenca e dozimit është ngjashme.	EKSPIRENCË E AUTORIT/SISTEMIT — e inferuar nga klasa e katinonës, pa studim dedikuar.
Loja e fatit / lojërat / ciklet e tjera sjellëndore.	I njëjtë qendrime të rrethit nervor, të aktivizuara nga njëforcimi me raport të ndryshueshëm, dhe jo nga një molekulë.	Moderate–e lartë me angazhim të shpeshtë.	ESTABLISHED (paradigmat e kafshëve, shpërblimet natyrore)
Ushqim hiperpalatues / sheqer.	Konsumi i ndërprerë i ushqimeve me nivel të lartë të sheqerit/yllit tregon të njëjtën shenjë ΔFosB në akumbens si studimet e drogave.	Moderate.	PROBABLE

Methedrona nuk ka qenë kurrë subjekti i një studimi të dedikuar të ΔFosB; hyrja e saj është e bazuar në klasën e saj e katitonave, dhe jo në provave direkte.

3. Afatet e heqjes së pengesave — Çfarë tregon realisht data.

Nuk është matur kurrë një afat kohor për shfaqjen e ΔFosB tek një person i gjallë. Çdo duratë e mëposhtme vjen nga indeja e trurit të kafshëve ose nga një numër i vogël studimesh post-mortem tek njerëzit. Trajtini këto si një hartë e biologjisë themelore, dhe jo si një orë që tregon kohën për ty.

Faza.	Çfarë po ndodh në nivel molekular?	Afër. Durata	Dëshmi.
Rritje e shpejtë.	ΔFosB i panjohur fosforiluar shfaqet pas një ekspozimi të vetëm; është i shkurtër dhe shpesh largohet.	Disa orë deri në një ditë.	I THEMELUAR (animal)
Stabilizimi.	Ekspozimi i përsëritur prodhon ΔFosB të fosforiluar nga CK2, pa degron, i cili reziston degradimit proteozomal dhe persiston.	Zhvillohet në ditë-javë përmes përdorimit të përsëritur.	I THEMELUAR (animal)
Pika e	Ekspozimi i vazhdueshëm dhe i përsëritur rrit	Rreth 2-4+ javë	PROBABLE

Faza.	Çfarë po ndodh në nivel molekular?	Afër. Durata	Dëshmi.
akumulimit.	më shpejt rezervën stabile sesa ajo që degradohet.	të përdorimit të vazhdueshëm dhe të përsëritur; doza/frekuenca ndikojnë në shpejtësinë e zhvillimit.	(për kafshë, i varet nga doza)
Ndërprerja e mRNA pas përdorimit të fundit.	Transkriptimi i ri i FOSB zvogëlohet brenda rreth një dite nga ndërprerja — nuk prodhohet asnjë proteinë e re.	~24–48 orë	I mundur (për kafshë).
Ulje e proteinave.	ΔFosB i stabilizuar ekziston që para dhe degradohet ngadalë në nukleus accumbens dhe striatum, pavarësisht se transkriptimi ka ndaluar.	Java të pakta deri në disa muaj në studimet me kafshë të vogla; zbulueshme në inde humane pas vdekjes, ditë më vonë, duke reflektuar stabilitet strukturore reale.	PROBABLE (animal + post-mortem i kufomave njerëzore të kufizuara)
Ruajtja strukturore / e kromatinës.	Ndryshimet në dendësinë e spindave dendritike dhe rimodelimi i kromatinës (shihë seksionin 4) zgjasin më shumë se proteina vetë.	Mund të zgjaten muajt përtej ndryshimeve të matshme të ΔFosB në modele të kafshëve.	EMERGJENT

Praktikisht: ulja më e theksuar e proteinës ΔFosB ndodh me gjasë në javët e para pas ndërprerjes së përdorimit të një substance. Por – dhe kjo është pjesa që shumica e shpjegimeve e lënë jashtë – pastrimi i proteinës nuk është i njëjtë me rivendosjen e qarkut. Kjo dallim është tema e seksionit tjetër dhe është më e rëndësishme se çdo gjë tjetër në këtë udhëzues.

4. Kromatina që jeton më gjatë se proteina.

[ESTABLISHED] (modele të kafshëve)

Ndërsa është aktiv, ΔFosB nuk qëndron thjesht në bërthamë; ai rekruton aparaturë për riorganizimin e kromatinës në gjenet specifike, dhe kjo aparaturë lë shenja që zgjasin më shumë se vetë ΔFosB.

- Tek gjenet, ai e pengon shprehjen — si tek c-fos — ΔFosB lidhet me vendet AP-1 në promotor dhe rekruton Histone Deacetylase 1 (HDAC1). HDAC1 heq grupet acetil nga kranet e histoneve të afër (H3K9), duke e bërë atë pjesë të ADN-së më të dendur në heterokromatin. Gjeni bëhet më i vështirë për t'u aktivizuar — një desensitivizim që vazhdon edhe pas largimit të proteinës ΔFosB.
- Tek gjenet, ai aktivizon — përfshirë CDK5, nënnyjen e receptorit AMPA GluA2 (GRIA2) dhe ARC — ΔFosB rekruton BRG1, nënnyjen kryesore motorike të kompleksit të rimodelimit të kromatinës SWI/SNF. BRG1 hap kromatinën në këto lokacione, dhe rezultati i mëvonshëm përfshin një rritje të matshme të dendësisë së spinave dendritike në neuronet e përfshira në qarkun e shpërblimit.

Kjo është shpjegimi mekanistik për diçka që njerëzit në proces të rimëkimit e dinë tashmë nga përvoja: zakoni nuk ndihet "i mbaruar" thjesht sepse dëshira akute ka zbehtë dhe proteina që

e nxitin, në parim, janë degraduar. Qarku ka qenë fizikalisht ri-modeluar — më shumë sinapse, ekspresion i ndryshëm i receptorëve, një peizazh i ndryshëm i kromatinës në gjenet specifike — dhe kjo ri-modelim është pjesa më e ngadaltë dhe me efekt të gjatë të "kthimit në normalitet". Është gjithashtu shpjegimi i drejtpërdrejtë për Pikat 8 dhe 10 më poshtë.

5. Stabilizatorët — Çfarë Mbet Stabile dhe Çfarë Rritet Shpejt.

T gjithë pjesa në seksionin 2 nxit akumulimin e ΔFosB përmes sinjalizimit pulsativ – një rritje dhe zvogëlim i shpejtë i aktivizimit të receptorit, i përsëritur. "Stabilizatorët", në kuptimin e përdorur këtu, janë ilaçet dhe faktorët ushqyes që ose e shmangin atë model piku-vallë sipas dizajnit, ose mbështeten në terrenin bio-kimik përreth pa ndërhyrë drejtë në rrugën e induksionit. Asnjë nga këto kategori nuk e kthen akumulimin ekzistues të ΔFosB – asgjë në këtë udhëzues nuk e bën atë më shpejt se koha. Ato që mund të bëjnë me gjasa janë të parandalojnë shtimin e tij, ose të parandalojnë që sistemet e afërta (sinteza e dopaminës/GABA, funksioni i enzimave të varura nga metilimi) të jenë një burim shtesë stresi gjatë rimëkëmbjes.

Medicametet psikiatrike — Çfarë përputhet me rrugën ΔFosB dhe çfarë jo.

Kjo është një pyetje reale dhe e arsyeshme: disa ilaçe psikiatrike ndajnë mekanizma të receptorëve të ngjajshëm me substancat në tabelën e seksionit 2, dhe përgjigja e sinqertë është një spektrum, dhe jo një "po" ose "jo" i thjeshtë.

Klasa e barnave.	I njëjtë mekanizëm si.	Rëndësia e FosB.	Dëshmi.
Antipsikotikët (sidomos bllokuesit e parë të D2, p.sh. haloperidoli).	Nuk është një substancë e klasës 2, por bllokimi kronik i receptorëve D2 shkakton adaptime të veta në striatum.	Trajtimi kronik indukon komplekse stabile të AP-1, të ngjashme me ΔFosB, në striatum në studimet me kafshë – mekanikisht të lidhura me zhvillimin e diskinezisë tardive, një adaptim afatgjatë i veçantë, por i lidhur.	I mundur (për kafshë).
Mjekime stimulative (metilfenidate, kripërat e amfetaminës).	I njëjtë mekanizma DAT/NET si në metamfetaminën ilegale (Seka 2).	Mekanikisht i justifikueshëm si induktor, por dozimi terapeutik (i qëndrueshëm, shpesh me çlirim të zgjatur, një herë në ditë) shmang pikat e mëdha dhe ritmike që duket se nxitin më fort induksionin. Rreziku real është me gjasë shumë më i ulët se përdorimi i paligjshëm, por nuk është zero.	EMERGING — mekanizëm i përbashkët, shkalla e dukshme nuk është e qartë.
Terapi me agonista opioidë (metadon, buprenorfinë).	I njëjtë receptor mu-opioid si heroina (Seka 2).	Ky është kuptimi klinik literal i "stabilizatorit": gjysma e jetës së gjatë dhe dozimi në fazë të qëndrueshme janë krijuar posaçërisht për të shmangur ciklin e lartë-të ulët që besohet se nxit induksionin e fortë. Kjo është një pjesë e vërtetë e arsyemit pse OAT (terapia e zëvendësimit me opioide) është një strategji e njohur dhe e mbështetur nga provat e stabilizimit, dhe jo një vazhdim i procesit të varësisë.	PROBABLE — justifikim klinik i vendosur në baza mekanistike.
Benzodiazepina (me	I njëjtësi GABA-A e	Përdorimi kronik shkakton vërtetë	EMERGJENT

Klasa e barnave.	I njëjtë mekanizëm si.	Rëndësia e FosB.	Dëshmi.
recetë, përdorim kronik).	shënuar si "e ulët–e moderuar" në pjesën 2.	varësi fizike dhe pamundësi të vështirë të ndërprerjes — por kjo shpjegohet më shpesh nga ulja/toleranca e receptorëve GABA-A sesa nga akumulimi i fortë i ΔFosB.	
SSRIs / SNRIs	Nuk është substancë e kategorisë 2 — inhibicion serotogjenik/noradrenergjik i riabsorbimit.	Trajtimi kronik me antidepresantë shkakton ΔFosB në studimet me kafshë, por në hipokamp dhe korteks frontal, dhe jo në nukleus accumbens, në një rrugë e cila propozohet të mbështetë neuroplastikitet terapeutik. Është më ngrire rrugës "mbrojtëse" e shkaktuar nga ushtrimet (Seksioni 12) sesa rrugës së lidhur me varësinë. Ekziston një sindrom i vërtetë i ndërprerjes, por përmes mekanizmave të adaptimit të receptorëve që nuk kanë lidhje me ΔFosB në nukleus accumbens.	EMERGING (induksim); ESTABLISHED (sindroma e ndërprerjes ekziston, mekanizëm i ndryshëm).

Asnjë nga këto nuk është një arsye për të ndaluar një ilaç psikiatrik të nevojshëm, dhe kjo nuk është këshillë mjekësore për të bërë kështu. Antipsikotikët, ilaçet stimulative, terapia agonistë opioide, benzodiazepinat dhe antidepresivët të gjithë kanë risqe reale dhe të dokumentuara të ndërprerjes — disa serioze nga pikëpamja mjekësore — që ekzistojnë pavarësisht nëse ΔFosB është pjesë e imazhit. Çdo ndryshim në regjimin e ilaçeve psikiatrike duhet të bëhet me rekomandimin e mjekut që e udhëheq atë, ashtu si ndërprerja e alkoolit ose e benzodiazepinave papritur është e shënuar në këtë udhëzues si një vendim mjekësor, dhe jo një çështje e vullnetit.

Faktorë ushqyes.

Asnjë nga tre nutrientët e mëposhtëm nuk është studiuar drejtësisht ndaj ΔFosB. Secili prej tyre ka një rol të vërtetë dhe të dokumentuar veçanërisht në mjedisin bio-kimik ku operon ky udhëzues – kapacitet i sintezës së dopaminës/GABA dhe adekueshmëri e ko-faktorëve MTHFR/MAOA (Seksioni 6, Niveli 4) – pa qenë një stabilizues i provuar i ΔFosB vetë.

Nutrient.	Roli i krijuar.	Lidhje e mundshme me ΔFosB.
P5P (Piridoksal-5'-Fosfat — vitamina B6 aktive)	Faktor i obligуar për AADC (konverton L-DOPA në dopaminë, 5-HTP në serotoninë) dhe për glutamate decarboxylase (prodhon GABA). Statusi i vitaminës B6 është vërtet kufizues për kapacitetin e sintezës së dopaminës dhe GABA-s.	Mund të jetë e mundur që një kapacitet i shtuar i sintezës së dopaminës të nënkojë një sinjal më të fortë që aktivizon kaskadën D1/PKA/CREB, e cila fillon transkriptimin e FOSB (Seksioni 6, Niveli 3) — një përfundim i bazuar në biohemi të vërtetë, dhe jo një efekt i matur. [EMERGING, i indirektë]
R5P (Riboflavin-5'-Fosfat — B2 aktiv / FMN)	Kofaktor për enzimat e flavoproteinave, përfshirë MTHFR (veçanërisht relevante për ata që mbajnë variantin C677T, ku enzima është më e ndjeshme ndaj temperaturës dhe e varur nga FAD) dhe MAOA.	Dy hapa larg ΔFosB — statusi i riboflavinës ndikojnë në atë se sa mirë funksionojnë MTHFR dhe MAOA, dhe këto gjenë tashmë kanë vetëm një rëndësi të supozuar, të parë, ndaj ΔFosB (Seksioni 6, Niveli 4). [EMERGING, i indirektë]

Nutrient.	Roli i krijuar.	Lidhje e mundshme me ΔFosB.
Glikcinat i kalciumit.	Siguron glicinë (neurotransmetues inhibitor dhe ko-agonist obligator i receptorit NMDA). Hyrja e kalciumit përmes receptorëve NMDA dhe kanaleve e ndezura nga potenciali aktivon CaMKII.	CaMKII është një kinazë e ndryshme nga CK2, e cila është ajo që fosforilizon në fakt Ser27 të ΔFosB (Seksioni 1) dhe është aktive në mënyrë konstante, dhe jo kryesisht e trigjuar nga kalciumi. Nuk ka asnjë lidhje mekanike e vërtetuar me stabilitetin e ΔFosB. [NUK ËSTË E VËRTETUAR]

Korniza praktike: këto mbështeten funksionin e përgjithshëm neurokimik, pavarësisht nga vendi ku ndodhet dikush në linjën e kohës ΔFosB në seksionin 3 – jo sepse është provuar se ndryshojnë atë linjë, por sepse sistemet e dopaminës, GABA dhe enzimave të varura nga metilimi janë të rëndësishme vetvetiu, me ose pa një histori përdorimi të substancave.

6. Gjenetikë dhe Eliminimi — Katër Nivela të Prooveve

Gjenetika e eliminimit të ΔFosB ndahet në katër nivele, nga provat më të forta deri tek ato më të dobëta. Ëështë e rëndësishme në cilin nivel ndodhet një pretendim, sepse provat më të forta janë për mutacione që askush nuk i mbart natyrisht dhe asnjë test komercial nuk i kërkon — ndërsa gjenet që njerëzit mund të testojnë janë shumë larg mekanizmit.

Niveli 1 — Mutacione direkte dhe të krijuara në vetë gjenin FOSB.

Ky është prova më e fortë në të gjithë fushën, dhe vjen nga transferimi gjenetik përmes vektorëve viralë direkt në nukleusin accumbens të kafshëve të vogla — dhe jo nga variacionet natyrore tek njerëzit.

Variant.	Çfarë bën.	Efekti mbi eliminimin.	Dëshmi.
FOSB Ser27Ala (S27A)	Një mutacion me një pikë që zëvendëson serinën me alaninë në pozicionin 27 — CK2 fizikisht nuk mund të fosforilojë një alaninë.	Parandalon plotësisht fosforilimin stabilizues; në studimet me vektorë viralë që e transportojnë këtë mutant në nucleus accumbens, shmangja e ΔFosB përshpejtohet ndjeshëm dhe sensibilizimi afatgjatë i sjelltës është i zvogëluar.	I krijuar (animal, i modifikuar gjenetikisht).
FOSB Ser27Glu (S27E) — fosfomimetik.	Zgjeron serinën me acid glutamik, e cila imiton ngarkesën negative që një grup fosfat do të shtonte — proteina sjellhet sikur të ishte fosforizuar permanent.	Reprodukton konformacionin stabil pa nevojën për CK2 fare; ruhet stabiliteti i zgjatur dhe efektet sjelljore persistente.	I krijuar (animal, i modifikuar gjenetikisht).
Variantet e vendit të lidhjes FOSB exon-4/intron-4.	Prishni modelin e lidhjes PCBP1/SMAD3 që drejton shpërndarjen alternative.	Shndërrimet rikthejnë prodhimin e transkriptit drejt FosB-së të plotë, që ruajë degronin, dhe e cila largohet shpejt — nuk prodhohet kurrë sasia e vogël e ΔFosB-së që është më e pakëndëshme.	I mundur (për kafshë).

Niveli 2 — Gjenet trans-veprimit në aparatin modifikues.

Këto gjenë kodojnë enzimët dhe proteinat e kompleksit të splicing-ut që veprojnë mbi ΔFosB. Variazioni natyrore tek njerëzit në këto gjenë mund të jetë e rëndësishme, por nuk është

testuar drejtëpërdrejt ndaj niveleve të ΔFosB tek njerëzit - vetëm se është inferuar nga mekanizmi.

Gjen.	Funksion.	Efekti mbi eliminimin.	Dëshmi.
CSNK2A1 / CSNK2B (subnjësit katalitik dhe rregullues të CK2).	Kodoni i kinazës që fosforiloi ΔFosB në Ser27.	Ulja e aktivitetit të CK2 e lë ΔFosB në gjendjen e tij të panodëzuar, më të prekshme — me gjasë, shmanget më shpejt.	PROBABLE (animal, mekanistike)
PCBP1 / SMAD3	Formoni kompleksin nuklear që drejton ngjarjen e shpërndarjes alternative që prodhon ΔFosB në vend të parë.	Variantet që shkaktojnë humorje të funksionit ndryshojnë shprehjen e transkripteve, duke e orientuar atë drejt versionit të plotë të gjenit FosB, duke ulur sasinë e ΔFosB-së stabile që krijohet.	PROBABLE (animal, mekanistike)
ACVR1B (receptor i ALK4)	Receptor që ndodhet përpara kompleksit të shkëputjes SMAD3/PCBP1, i aktivizuar pas sinjalizimit të dopaminës D1.	Sinjalizimi i dëmtuar zvogëlon ndryshimin e splicing-ut drejt ΔFosB — një element kryesor në të njëjtën rrugë.	EMERGJENT (animal, mekanik)

Niveli 3 — Gjenet e sistemit të neurotransmetuesve të nivelit të lartë.

Këto janë zbulime reale të lidhjeve gjenetike tek njerëzit — por studimet pas tyre kanë matur shkallën e varësisë, rrezikun e rikthimit ose nivelin e katekolaminave, dhe jo vetë ΔFosB. Lidhja me ΔFosB specifisht është një inferencë e arsyeshme e bazuar mbi të dhëna reale, dhe jo një zbulim direkt. Lexoni kolonën "lidhja e pretenduar" me një skepticizëm të duhur:

Gjen / Varianti	Funksion.	Lidhja e pretenduar me ΔFosB.	Dëshmi — Lexoni me kujdes.
Polimorfizmat e receptorit të dopaminës D1 (DRD1).	Sinyali D1 nxit kaskadën transkriptive PKA/CREB që fillon transkriptimin e FOSB.	Variantet me sinjale më të forta propozohen të rrisin nivelin bazë të transkriptimit, duke furnizuar më shumë substrat në rrugën e akumulimit.	EMERGING — logjikë e mundshme që rrjedh nga proceset e mëparshme, e cila nuk matet drejtëpërdrejt ndaj niveleve të ΔFosB tek njerëzit.
CHRNB2 rs2072661	Një variant i pjesës 3' të regjionit UTR (untranslated region) në një genë e nënnyje së receptorit nikotinik, i lidhur në studimet me njerëz me shkallën e varësisë nga nikotina dhe me rrezikun e rikthimit.	Propozohet të modulohet aktiviteti kolinergik mbi çlirimin e dopaminës mesolimbike, duke ndikuar në mënyrë të indirektë në sintezën e ΔFosB.	EMERGJENTË - studimet e cituara tek njerëzit kanë matur shkallën e varësisë dhe rrezikun e rikthimit, por jo vetë ΔFosB; lidhja me ΔFosB është një përfundim, jo një matje.
DBH rs1541333	Një variant në enzimën dopaminë beta-hidroksilazë, e cila konverton dopaminën në noradrenalinë.	Propozohet të ndryshohet ekuilibri i dopaminës/norepinefrinës në qarqet e shpërblimit, duke ndryshuar pragun për induksionin e ΔFosB.	EMERGING — e njëjta ekuivalencë: studimi themelor ka matur tonin e katekolaminës dhe fenotipin e varësisë, dhe jo

Gjen / Varianti	Funksion.	Lidhja e pretenduar me ΔFosB.	Dëshmi — Lexoni me kujdes.
			ΔFosB drejtëpërdrejt.

Niveli 4 — Paneli standard komercial gjenetik.

Këto janë gjenet që një test DNA të vërtetë të konsumatorit (dëna të papërpunuara në stilin 23andMe, ose paneli i referuar në këtë përmbledhje të Recovery Kernel) do të raportojë realisht. Asnjë nga to nuk është shumë afër mekanizmit; ato janë njëherë, ndonjëherë dy herë, larg çdo gjëje që prek drejtësisht ΔFosB.

Gjen.	Çfarë bën në realitet.	Lidhje për heqjen e ΔFosB.
COMT	Depresionon dopaminën/norepinefrinën, kryesisht në korteksin prefrontal. Val/Val = eliminim i shpejtë; Met/Met = eliminim i ngadalë.	Pa dhëna direkte. Lidhje indirekte e mundshme përmes kontrastit të sinjalit dopaminergjik. [EKSKPERIENCË E AUTORIT/SISTEMIT]
MTHFR	Rregullon metabolizmin e folatit dhe kapacitetin e metilimit në të gjithë trupin.	Nuk ka lidhje të provuar me degradimin specifik të ΔFosB. [NUK ËSTË E VËRTETUAR]
OPRM1 (A118G)	Ndryshon aftësinë e lidhjes me receptorët mu-opioidë.	Direkt lartër nga intensiteti i induksionit të lidhur me opioidet; nuk matet në krahasim me eliminimin e ΔFosB. [NË ZGJEDHJE]
GABRA2	Subnjeta e receptorit GABA-A; e lidhur me rrezikun e varësisë nga alkooli.	Një faktor i mundshëm që kontribuon në inhibimin dopaminergjik të shkaktuar nga alkooli. [EMERGING]
FAAH (C385A)	Depresion anandamidin; aleli A rrit tonin bazë të endokannabinoidëve.	Kontribuues i mundshëm i indirektë ndaj ndjeshmërisë për shpërblimet të lidhura me kanabinoidet. [NË ZGJATIM]
MAOA	Depresionin, serotoninën dhe noradrenalinën.	Kontribuues i mundshëm i indirektë përmes shpejtësisë së eliminimit të monoaminave. [EKSKPERIENCË E AUTORIT/SISTEMIT]
SLC6A4 (5-HTTLPR)	Gjeni i transportuesit të serotoninës; i lidhur me reagimin ndaj stresit në shumë studime.	Nuk ka asnjë provë që lidh këtë gjen me dinamikat e ΔFosB. [NUK ËSTË E VËRTETUAR]
ALDH2	Metabolizon acetaldehidin, i cili formohet gjatë shkatërrimit të alkoolit; një variant i paplotë shkakton skuqje.	Ndikon në modelin e konsumit të alkoolit, por jo në ΔFosB vetë. [EKSKPERIENCË/E SISTEMIT, indirekte]
CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6	Enzimat e mëlqizës që heqin molekulën e ilaçit nga qarkullimi i gjakut.	Përcaktoni sa shpejt droga largohet nga trupi, jo sa shpejt largohet ΔFosB nga truri. Vetëm efekt i modelit të ekspozimit të ndërmjetëm. [EKSKPERIENCË/E SISTEMIT, e drejtë]
HNMT	Metabolizon histaminën.	Nuk ka asnjë rrugë e vërtetuar për të arritur ΔFosB ose qarkun e shpërblimit. [NUK ËSTË E VËRTETUAR]

Aktualisht, asnjë test komercial nuk mund të parashohë me saktësi sa javë do të zgjasë për një person konkret pastrimi i nivelit të ΔFosB. Kjo është e vërtetë. Por kjo është një vëzhgim për

atë që ekziston në treg, dhe nuk është një kufi i asaj që është e mundur. Një protokol i përbërë që kombinon ri-sekuencimin e FOSB dhe modifikatorëve të tij të nivelit të dytë (CK2, PCBP1, SMAD3, ACVR1B), të dhënat e metilimit të gjeniut dhe ndjekjen e biomarkerëve në një periudhë abstinence të monitoruar, teorikisht mund të lejojë një ekip kërkimor të afrohet më shumë në një vlerësim personalizuar të pastrimit. Asnjëri nga këto nuk është publikuar ose i vërtetuar komercialisht; kjo kërkon disa sisteme testimi të ndryshme. duke punuar së bashku dhe duke përdorur një dizajn longitudinal, dhe jo një kit të vetëm. Kjo është një mungesë burimesh dhe një boshllëk validimi, dhe jo një ligj i natyrës. Dikush me pajisjet e duhura, financim dhe këmbëngulje mund ta krijojë atë.

7. Testimi i ADN-së dhe epigenetikës — Çfarë mund të merrni në fakt sot.

Gjenotipimi standard (array SNP).

Analiza e gjenomës së dhënave të para nga konsumatorët (e cila qëndron pas raporteve si ato të 23andMe, ose paneli i përdorur në këtë përmbledhje) lexon një grup të caktuar të pozicioneve të njohura të një bazë në të gjithë gjenomën – duke përfshirë gjenet e niveleve 3 dhe 4 në tabelat e mësipërme. Ai nuk sekvencionon FOSB në thellësi të mjaftueshme për të gjetur variante të rralla ose të reja, dhe nuk mund të zbulojë mutacionet e inxhinierizuara të nivelit 1, të cilat nuk ndodhen natyrisht tek njerëzit. Është e dobishme për gjenet që mbulon; nuk është krijuar për të përgjigjur këtë pyetje specifike.

Sekuencimi bisulfite i gjithë genomit (WGBS).

[EMERGJENT] në lidhje me këtë pyetje specifike.

WGBS është një metodë e sekvencimit që harton metilimin e ADN-së – një shtresë e shenimit epigenetik – në të gjithë genomin, dhe jo vetëm që lexon variantet genetike të fiksuara. Versione me thellësi më të lartë (zakonisht shitur si "WGBS 30x", duke u referuar një mbulimi mesatar të sekvencimit prej 30 herë) ofrojnë një hartë metilimi më dense dhe më të besueshme. Sequencing.com aktualisht liston një produkt WGBS-30x si një nga mënyrat me kostot më të ulëta për të marrë këtë lloj të dhënash të metilimit në nivelin e gjithë genomit për konsumatorët, dhe jo përmes një laboratori qendrore akademike.

Më shumë mund të thotë: modelet e metilimit janë baza e kërkimeve të "orës epigenetike" (estimimi i moshës biologjike nga ADN-ja e gjakut), dhe ekspozimi kronik ndaj substancave është i lidhur me ndryshime të zbulueshme të metilimit në studimet bazuar në gjak. Çfarë nuk mund të thotë aktualisht: nuk ekziston asnjë biomarker i vërtetuar dhe i publikuar që të lexojë gjendjen e kromatin specifik të ΔFosB — riorganizimi HDAC1/BRG1 i përshkruar në pjesën 4 — nga një mostër gjaku ose pështylla. Ai riorganizim ndodh në neuronet e nucleus accumbens, të cilat nuk janë të aksesueshme për testim tek një person i gjallë. Një rezultat WGBS sot ju jep të dhëna të vërteta dhe interesante të metilimit në gjithë genom; aktualisht nuk përkthehet në një raport personal i nivelit të ΔFosB, pavarësisht nga sa e mirë është data e paracaktuar.

> WGBS vlen si të dhëna të papërpunuara për dikë që ndërton një pamje afatgjatë dhe në zhvillim të biologjisë së tij – dhe është vërtet një nga mënyrat më të lira për ta marrë atë. Vetëm mos prisni që raporti i sotëm të ju japë një numër si "javë deri në zhdukjen e ΔFosB-së". Ai nivel interpretimi nuk ekziston ende, për askënd, dhe në asnjë çmim.

8. Përdorimi i shumë llojeve të drogave dhe kthimi më i vështirë në gjendje normale.

[EKSPIERIMENTI I AUTORIT/SISTEMIT] me të dhëna mbështetëse të mekanizmave dhe rezultateve klinike.

Personat që po e përjetojnë shërim nga përdorimi i shumë llojeve droge raportojnë vazhdimisht rikthimin më të ngadaltë dhe më të vështirë në gjendjen normale, krahasuar me çdo person tjetër në kuadrin e "Recovery Kernel" – dhe ka një shpjegim molekular që është i justifikueshëm dhe që përputhet me një vëzhgim klinik të dokumentuar mirë.

- Induksimi konvergent. Shumë nga përbërësit e tabelës në seksionin 2 e rrisin akumulimin e ΔFosB përmes të njëjtës rrugë përfundimtare – sinjalizimi i dopaminës në nucleus accumbens – edhe pse arrijnë aty përmes receptorëve të ndryshëm (bllokada e DAT, aktivimi i mu-opioidit, potencimi i GABA-A, etj.). Përdorimi i disa prej tyre në të njëjtën periudhë nuk krijon rezervoime të ndara dhe paralele të ΔFosB; ai nxit të njëjtën rezervoim që po akumulohet nga drejtime të ndryshme njëkohësisht, duke e bërë të mundur që akumulimi të jetë më i lartë dhe më i shpejtë sesa që do të mundësonte çdo përbërës i vetëm.
- Rikonfigurimi i kromatinës në shtresa. Substancat e ndryshme nuk godasin domosdo të njëjtat gjenë që janë në rrjedhën e ulët të ΔFosB. Stimulantët, opioidet dhe alkooli kanë secili të dokumentuara shenja të ndryshme në literaturën e varësisë. Përdorimi i shumë substancave ka të ngjarë të shkaktojë një efekt më të gjerë të rikonfigurimit të kromatinës (Seka 4) në më shumë gjenë dhe qarqe, e cila është një "vrimë" strukturore më e madhe për të dalë, dhe jo thjesht një dozë më e madhe e të njëjτης "vrime".
- Rezultat klinik i dokumentuar. Pavarësisht nga mekanizmi molekular, përdorimi i shumë substancave është i lidhur në mënyrë të qëndrueshme me një mbajtje më të dobët të trajtimit, shifra më të larta të rikthimit dhe një proces tërheqje më të komplikuar nga pikëpamja mjekësore, krahasuar me përdorimin e vetëm një substancës, në literaturën klinike. Kjo pjesë është në një bazë më të qëndrueshme sesa mekanizmi specifik i ΔFosB – është një zbulim i mirësuar i rezultateve, pavarësisht nga kontributi molekular i saktë që mund të rezultojë.

Asgjë nga kjo nuk do të thotë se shërimi nga përdorimi i shumë llojeve të drogave është një çështje e humbur — struktura "Recovery Kernel" ekziston posaçërisht për rastet e vështira. Kjo do të thotë se afatet kohore të përcaktuara për një lloj droge (duke përfshirë ato në pjesën 3) duhet të kuptohen si një minimum, dhe jo si një maksimum, për dikë që ka përdorur më shumë se një klasë droge.

Studim rasti — Triada e kimisë seksuale (Met, Katononë, GHB)

Përdorimi i drogave të quajtur "chemsex" — më shpesh metamfetaminë, një katinon si mefedrona ("cat") dhe GHB/GBL, ndonjëherë me MDMA ose ketaminë — përshkruhet vazhdimisht nga personat që e përdorin dhe nga shërbimet e trajtimit si diçka me të cilën është shumë e vështirë të largohesh. Pamja molekulare në këtë udhëzues shpjegon një pjesë të rëndësishme të arsyeve, edhe pse jo të gjitha.

Drogë.	Induksimi i FosB (nga Seksioni 2).	Roli në Trinitet.
Metamfetamina	Shumë e lartë.	Mënyra më e fortë e stimulimit dopaminergjik në kombinim — inversimi i DAT/NET prodhon lirimin direkt të dopaminës, jo vetëm bllokimin e ri-përshkrimit.

Drogë.	Induksimi i FosB (nga Seksioni 2).	Roli në Trinitet.
Mephedrone / katinonet ("cat")	Lart.	Gjysma e shpejtë e jetës e detyron të përsërisni dozën shpesh gjatë seancës, e cila vetë është një faktor kryesor që e shkakton përdorimin.
GHB / GBL	Të ulët – Të moderuar	Një kontribuues i vogël i ΔFosB vetëm përbri vetes — rëndësia e tij për këtë kombinim është një aks i veçantë i varësisë fizike (shihë paralajmërimin më poshtë), dhe jo një aks i qarkut të shpërblimit.

Individualisht, vetëm dy nga tre ilaçet janë stimulatorë të fortë të ΔFosB. Ajo që e bën kombinimin dukshëm më të vështirë nuk është se çdo komponentë maksimizon të njëjtën mekanizëm, por se disa faktorë të ndryshëm të akumulimit, të përmendur më parë në këtë udhëzues, ndodhen në të njëjtën seancë:

- Induksim dopaminergjik i konverguar (Seka 8) — met dhe mefedrona ndikojnë në rrugët dopaminergjike që përputhen, njëkohësisht, dhe jo me radhë.

[E VËRTETUAR] Vetëakti seksual është një induktor i pavarur i ΔFosB, dhe jo thjesht një kontekst i sjelljes. Studimet me kafshë (Pitchers et al., 2010, nga e njëjta grupë kërkimore që e ka përcaktuar mekanizmin thelbësor të ΔFosB) kanë zbuluar se vetëm përvoja seksuale shkakton akumulimin e ΔFosB në nukleus akumbens, VTA dhe korteksin prefrontal – dhe, veçanërisht, se përvoja seksuale e bën kafshët më të ndjeshme ndaj efektit rëndues të amfetaminës. Dy faktorët rëndues nuk ndodhen thjesht bashkë; ekziston provë direkte se ata potencojnë efektin e njëri-tjetrit në të njëjtën rrugë molekulare.

- Struktura e seancave heq qafe një faktor mbrojtës që ky udhëzues përsërit vazhdimisht. Seancat e "chemsex" zakonisht zgjasin shumë orë ose disa ditë, me dozime të përsëritura dhe gjumë minimal - dhe Seksioni 12 tashmë shënon ndërprerjen e gjumit si një faktor që mund të ngadalësojë procesin e eliminimit. Strukturalisht, kjo është shumë afrë një kombinim të rasteve më të këqija të faktorëve të rrezikut të përshkruar në këtë udhëzues, që ndodhin në të njëjtën kohë, përsëri e përsëri.

GHB/GBL përcakton një rrezik të veçantë dhe të rëndësishëm që nuk ka asgjë të bëjë me ΔFosB: varësia mund të zhvillohet në javë të pakta përdorimi rregullt, dhe tërheqja ndodh përmes të njëjtës mekanizëm GABA si alkooli dhe benzodiazepinat. Mund të shkaktojë delirim, konvulsione dhe komplikime të rënda që mund të kërkojnë kujdes intensiv. Ndërprerja e papritur e përdorimit rregullt të GHB/GBL pa mbikëqyrje mjekësore është e rrezikshme. Ky është i njëjti nivel paralajmërimi me të cilin fillon udhëzuesi për alkoolin - lexojeni me shumë seriozitet.

Për sa i përket rezultateve: literatura klinike mbi përdorimin e metamfetaminës të lidhur me "chemsex" dokumenton pavarësisht një rritje të dukshme të niveleve të depresionit, ankthit, PTSD dhe psikozës krahasuar me popullatën e përgjithshme, e cila përkeqësohet me rëndësinë e varësisë. Studimet e trajtimit të GHB/GBL theksojnë veçanërisht përdorimin e substancave të shumta dhe përdorimin më të rëndë si parashikues të mbajtjes së dobët të trajtimit. Kjo është në përputhje me, por nuk shpjegohet plotësisht nga, mekanizmi ΔFosB në këtë udhëzues - disa prej tyre janë të dhëna pavarësisht të dokumentuara psikiatrike dhe të rezultateve të trajtimit.

10. "Pushimet" nga droga, "Rinisjet" dhe pse rikthimi mund të ndodhë më shpejt.

Kjo është një nga pjesët më praktike të këtij udhëzuesi, sepse shpjegon diçka që pothuajse çdo person në proces të rimëkimit ka përjetuar dhe shumë pak njerëz e kanë patur të shpjeguar: një ndërprerje e qëllimit — një "pauzë e tolerancës", një "muaj abstinence", një përpjekje për të "rivendosur" — e ndjekur nga një rikthim në përdorim, dhe varësia kthehet në fuqi të plotë

pothuajse menjëherë. Jo graduale, si herën e parë, por shpejt, sikur të mos kishte kaluar asnjë kohë.

[PROBABLE] (bazuar në mekanizmin e kromatinës të vendosur në seksionin 4, aplikuar në rikthim — një paradigm e mirësuar në kërkimin e relapsit tek kafshët)

Këtu është shpjegimi, në term të thjeshtë: një pushim vërtet lejon që proteina ΔFosB të degradojë – ajo pjesë e rivendosjes është reale, dhe është pjesa që kronologjia e seksionit 3 e përshkruan. Por, seksioni 4 e përshkroi diçka që proteina lë pas saj gjatë procesit të shkatërrimit: kromatin që është riorganizuar në gjenet specifike (i shtypur në c-fos përmes HDAC1, i hapur në CDK5/GluA2/ARC përmes BRG1), dhe një rritje fizike të dendësisë së spindave dendritike në neuronet e përfshira në qarkun e shpërblimit. Asnjë nga këto nuk kthehet në të njëjtën kohë si proteina. Qarku nuk kthehet në arkitekturën e tij të mëparshme të agjësimit thjesht sepse proteina ΔFosB. vetë ka kaluar fazën e aktivizimit — është një qark i përgatitur që ndodhet në një gjendje të qetë përkohësisht.

Kur përdorimi i drogës riaktivizohet, ai nuk shkakton ΔFosB në një qark të ri ashtu si herën e parë. Ai ri-shkakton ΔFosB në një qark që tashmë ka dendësinë e sinapsave, ekspresionin e receptorëve dhe aksesibilitetin e kromatinës, të cilat janë krijuar më parë dhe nuk janë shkatërruar plotësisht. Rindërtimi i një rezervë stabile të akumuluar të ΔFosB në një qark të përgatitur ndoshta kërkon shumë më pak ekspozime të përsëritura sesa ndërtimi i saj herën e parë, sepse shumica e punës strukturore poshtë është tashmë kryer. Kjo përputhet me paradigmin klasik të riaktivizimit të shkaktuar nga droga në kërkimin e relapsit tek kafshët, ku Një ekspozim i vetëm pas ndërprerjes e rikthyer sjellë sjelljen e kërkesës për drogë shumë më shpejt se sa kohën që u desh për të krijuar atë sjellje fillimisht – dhe kjo është shpjegimi biologjik më i kuptueshëm për shpjegimin e zakonshëm "Thjesht u riktheva menjëherë, në të njëjtin nivel, dhe nuk mund ta shpjegoja pse u riktheva aq shpejt."

Implikacioni praktik është se ndërprerjet nuk janë të kotë – reduktimi i kohës së ekspozimit ende ka rëndësi, dhe çdo ulje e akumulimit total të ΔFosB është një përmirësim real dhe fizik. Implikacioni është se një ndërprerje nuk duhet të planifikohet ose të besuar si një rikthim në zero. Qarku kujton shumë më shumë se proteina, dhe vazgimi i përdorimit pas një ndërprerjeje është biologikisht më afër vazhdimit të një historie sesa fillimit të një të re.

11. Senescenca celulare dhe neuroinflamimi.

[EMERGJENT] (modele me kafshë; një fushë më e re dhe më pak e konsoliduar se seksionet 1–4)

Roli i FosB shtrihet përtej qendrave të varësisë dhe përfshirë biologjinë e plakjes celulare dhe stresit. Si pjesë e kompleksit të faktorëve transkriptues AP-1 (duke u bashkuar kryesisht me JunD), ai merr pjesë në rrugë të lidhura me senescencën celulare – gjendjen në të cilën një qelizë ndalet nga ndarja dhe merr një profil funksional të veçantë, shpesh inflamator.

- Në neuronet pas-mitotike, që nuk mund të ndahen, stresi kronik ose eksitotoksiciteti mund të çojnë qelizat në një gjendje të ngjashme, e quajtur senescencë e parakohë e shkaktuar nga stresi (SIPS). Aktivimi i vazhdueshëm i ΔFosB, së bashku me një faktor të ngjashëm (EGR3), është i lidhur me një shprehje të shtuar të gjenave të përgjigjes ndaj dëmtimit të ADN-së (GADD45B/G) dhe p21 (CDKN1A), të cilat, në këtë kontekst, mund të pengojnë plasticitetin sinaptik dhe të zvogëlajnë neurogenezën hipokampale.
- Në qelizat jo-neuronale – astrocite dhe mikrogliat – aktiviteti i vazhdueshëm i AP-1 është i lidhur me Fenotipin Sekretues të Lidhura me Senescencën (SASP): qelizat gliale senescente që sekretojnë molekula sinjalizuese inflamatore që mund të përhapin inflamacionin e ulët tek qelizat fqinje. Rritja kronike e hormoneve të stresit (CRF, glukokortikoidet) me gjasë ushqen këtë cikël më tej.

- Marëdhënia nuk është njëjtësisht e dëmshme — konteksti dhe rajoni i trurit janë të rëndësishëm. Në hipotalamus, shprehja e ΔFosB është e lidhur me efekte metabolike protektive në modele të kafshëve të plakura (tolerancë më e mirë ndaj glukozës, humbje më pak e peshës të lidhur me moshën). Në disa studime të modeleve të konvulsioneve dhe të Alzheimerit, akumulimi i ΔFosB në hipokampus duket se kufizon humbjen ekzotoksike të qelizave, edhe duke dëmtuar disa funksione të memorie — një kompromis i vërtetë, dhe jo një efekt negativ i thjeshtë.

Ky seksion përfshihet për plotësi dhe sepse është një fushë aktive e hulumtimit mbi të njëjtën molekulë - jo sepse ndryshon diçka në seksionet e mësipërme të afateve të shërimit. Është një trup pune më i ri dhe më i pashpjeguar sesa mekanizmi i varësisë në Seksionet 1 dhe 4.

12. Çfarë Vërtet Ndihmon — Përfshirë në të njëjtën literaturë.

- Abstinenca e qëndrueshme — është faktori më i rëndësishëm dhe e vetmja gjë që e ngadalëson akumulimin e substancave në organizëm më shpejt se sa ato degradohen.

[E STABILIZUAR] Ushtrimi i lirë shkakton ndryshime në FosB në trurin e qendruar (nucleus accumbens) – përmes një rruge të ndryshme nga ajo e përdorimit të drogave, një rrugë e lidhur në modele me kafshë me rezistencë dhe ulje të kërkesës për droga, në vend të rrugës maladaptive. E njëjta proteinë, e induktuar në një mënyrë të ndryshme, mund të veprojë kundër zakonit, në vend që të kontribuojë në të.

- Gjumë – eliminimi proteozomal varet në mënyrë të gjerë nga gjumi i adekuat; mungesa kronike e gjumit mund të pengojë normalizimin (kjo nuk është provuar).
- Reduktimi i stresit — stresi kronik e rrit pavarësisht akumulimin e ΔFosB përmes aksit HPA, duke u shtuar tek akumulimi i shkaktuar nga përdorimi i substancave.
- Koha, në mënyrë të paestetike — faza e persistencës strukturore në seksionet 3 dhe 4 zgjat javë deri në muaj, jo ditë. Pretendimi se një afat kohor prej dy javësh është e gjithë historia krijon një shkak të parandalueshëm për rikthimin, kur dëshirat rikthehen më vonë për arsye biologjike — dhe, sipas seksionit 10, vazhimi i përdorimit në atë pikë riaktivon qarqet nervore, të cilat nuk janë më në gjendje "të pafajësuar".

Shënim i fundit.

ΔFosB shpjegon, mekanikisht, pse një zakon mund të vazhdojë të tërheqë dikë shumë kohë pasi arsyet për të ndaluar janë të qarta — dhe pse një ndërprerje, sa e vërtetë që është, nuk është e njëjtë me një rikthim. Është vetëm një pjesë e imazhit, nuk është aktualisht e testueshme në një person të gjallë me saktësinë që njerëzit dëshirojnë, dhe asnjë test në treg sot nuk mund të japë një datë të qartë personale të shërimit. Përdorini atë ashtu siç kërkohet të përdorni çdo pjesë të biologjisë në kuadrin e "Recovery Kernel" — si një shtresë e sinqertë dhe në zhvillim në një imazh më të madh, dhe jo si një vendim.

Materiale shtesë në këtë seri: Si të rikuperoheni nga alkooli, Si të rikuperoheni nga kokaina, Si të rikuperoheni nga kokaina e kristalizuar (crack) dhe Kompendi i Protokolëve (Volumi III - Varësitë Sjellëse dhe "Gjarpërat" Farmakologjike, dhe Volumi I - Hyrja në Krisë dhe Baza Biologjike).